



TITLE:

DNAの情報の解読…生物物理から
分子生物学・進化学へ(より多様な
物理学の構築へ:複雑系・生物,基
礎物理学の現状と未来-学問の系譜
・湯川・朝永をうけて-,研究会報告
)

AUTHOR(S):

宮田, 隆

CITATION:

宮田, 隆. DNAの情報の解読…生物物理から分子生物学・進化学へ(より多様な物理学の構築へ:複雑系・生物,基礎物理学の現状と未来-学問の系譜・湯川・朝永をうけて-,研究会報告). 物性研究 2008, 90(2-3): 505-521

ISSUE DATE:

2008-05-20

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/142631>

RIGHT:

DNA の情報の解読：生物物理から分子生物学・進化学へ

JT 生命誌研究館 宮田 隆

坂東：さっき生物の話をしていただいたんですけども、最後は、物理学と生物で、物理学からのアプローチに対して今度は、それから生物側からといいますか、そういう話をしていただきます。

宮田先生が基研に関係があったというのは、実はインターネットで、ホームページで知ったんですけども、非常に生物と物理の間の関係といいますか、そういうこと、面白いなあと想着、今日はぜひ、湯川先生の広がりという意味で、ぜひともお話したいと思っていた宮田先生に、無理してお願いをしました。よろしくお願いします。

ご紹介いただいた宮田です。最初にお誘いいただいたときに、すごく場違いな感じを受けましたので、だいぶ迷ったんですけど、せっかくですので、余興程度に聴いていただければいいかなと思ひまして、話をさせていただくことにしました。

DNAの情報の解読：
生物物理から分子生物学・進化学へ

[Slide 1]

●1次元非周期系としてのDNA
光吸収特性の塩基配列依存性
DNA塩基配列

「少数派から多数派へ」

役者は電子？

●九州大学理学部生物学科
数理生物講座(松田博嗣教授)
生物進化の分子的基础
DNA塩基配列に基づく解析

役者は分子

[Slide 2]

[Slide 1] 私は、出身は物理で、助手まで物理の教室にいたのですけれども、そのあと、生物のほうに移って、先ほどの大野さんの話の、いろいろな現象のあるうちの、一つだけを一生やっているような感じです。そういう話を、助教授になってから始めました。ちょっとそのへんの前後のいきさつを、少しお話をして、本当はもっと詳しく、そういう移っていった話をしたほうがいいのかも知れませんが、具体的な話をしたほうが、話がわかりやすいかなと思ひまして、私の仕事のなかの二つほど、あまり生物の知識なしにわかるだろうと思われる話を選んで、お話させていただきます。

[Slide 2] 坂東先生に、少し基研と関係があるみたいな話をしていただきましたけれども、ここに学生、たしかドクター2年生ぐらいだったように記憶しているのですが、昔、アトム型というのがありまして、いまもあるのかもしれませんが、それを利用して、半年ほど、ここにいさせていただきました。それは、古い話で、年代もはっきりしていないのですが、昭和42年、1968年ぐらいになりますか、そのぐらいの頃に、基研に物性の教授をしておられた、松田博嗣先生という先生がおられて、この先生は非周期系の統計物理学を、当時やっておられました。

DNA はご存じのとおり、一次元の非周期系で、先生は大変それに興味をお持ちで、一次元で実現しているということもあるのですが、ここへ来て、少し一緒に仕事をしないかというお誘

いを受けて、まだ当時、湯川先生がおられた頃で、若い人間にとってみると、メッカみたいなところで、一度ぐらい、お邪魔してみようかなと、そういうことで、ぬけぬけと来たのです。

特に松田先生といろいろな仕事を一緒にしたり、接触があったのですが、松田先生という方は湯川先生に本当に心酔しておられる方で、常に湯川先生の言葉と話が出てきます。特に湯川先生の「少数派から多数派へ」という話を、ことあるごとに話をしておられまして、私も実際、何か湯川先生の書きもので読んだ覚えがあるのですが、とにかく松田先生は常にその話をしておられました。

要するに、独創的な研究というのは、最初は少数派だが、いつまでも少数派でいてはいけない。多数派にならないといけない。独創的な、誰もやっていないような大事な仕事をしろということなんでしょう。これは研究者として、当たり前のことを言っているように思うのですが、ただ、この環境でそういう話を常にされると、若い人間にとってはすごく身につくということで、実際私は、こういう考えを、いつも自分に戒めながらやってきたように思います。そういう意味で、あのアトム型というのはすごくいい制度だったと思っています。

そのあと、基礎研には任期がありまして、松田先生が任期が終わられて、九大の生物学科に数理生物学講座というものができまして、松田先生がその教授で呼ばれたのです。そのときに、助教授で来ないかとお誘いを受けて、最初はちょっと戸惑ったのです。生物を丸ごとやらなきゃいけないところで、すごく自信がなかったのですが、松田先生も行かれるということで、じゃあ一緒にやりましょうということで、私自身は、これもあとで考えると、冷や汗ものなんですが、進化を始めたわけです。

あとで知ったことなのですが、進化というのは生物のことをいろいろ知ったうえでやるほうがいいのですが、まったくゼロで進化を始めちゃったのです。それでしかも、分子基盤で進化をやろうと始めたわけです。

実は私は、基研にいたときに、誰もやっていない、大事な研究をしなきゃいけないということをしよっちゅう言われていましたので、私は基研に来てから塩基配列に依存して、光の吸収特性が変わるということに、注目してDNA塩基配列というのを、光を使って、なんとか読めるようにならないものかと、ばかばかしく大きな問題を考えたわけです。そういうことを、何か、やらなきゃいけないように、松田先生に常に言われていたような気がして、こういう問題を考えたわけです。

あるときに、1階のサロンで、そういう計算をしていたら、湯川先生がお見えになって、何をやっているんだということを聞かれましたので、実はDNAの塩基配列を決めたいと。そう申しあげたら、たいへん興味をお持ちになって、いろいろとエンカレッジしてくださいました。

この問題は最終的には、できませんでした。これができていれば、ノーベル賞になったわけです。同じ物理でギルバートという人が、Harvardでしたか、物理から移って、完全に生化学的な方法で、DNAの塩基配列を決めるということをやったのです。私はまったく間接的な方法でしたので、当然できなかったのですが、ただ、それ以来、DNAの塩基配列を読んで、進化の研究をやろうと思いついて、最後まで、これをベースにしてやったのです。そういう意味では、すごく大きな影響を受けたというふうに考えているわけです。

[Slide 3] 九大に移った当初は、DNAの塩基配列はまだ決まっていませんでしたが、DNAの塩基配列を使って進化を研究しようと思っていたわけです。ですから当然、何もできない日がずいぶん続いたのです。

あるときに、アーバーという人が、塩基配列特異的にDNAを切断する制限酵素を発見しましたが、その制限酵素の記事が、『Nature』に載っていたのです。その記事を読んで、これは近いうちに塩基配列が決まるかもしれないと思いました。どうしてそういうふうに思えたかというと、実は何にも知らなかったのですが、九大に行く前に、少しは生物の勉強をしようと思って、東大の生物科学に知った人がいたので、1年だけ生物の勉強にでかけました。結局そこで何も勉強せずに帰っ

てきましたけど、一つだけ勉強して帰ってきたことがあります。それはタンパク質はアミノ酸の並びでできていて、その並びを決めるためには、ハサミが必要だったわけです。短く切らないといけない。

九大着任当時はDNA塩基配列 決定法発見前

アーバーによる制限酵素の発見

●塩基・アミノ酸の置換パターン解析
—MS2 phage塩基配列の解析—

●塩基/アミノ酸配列の解析法の開発

[Slide 3]

1962 Zuckerkandl & Pauling 分子進化学の創始

遺伝子解析法 バイオインフォーマティクス

1980 同義/非同義置換率
の推定法の開発

1983 ホモロジーサーチ法
の開発

●HBV, CaMVに
逆転写酵素配列の発見
●Doolittle SIVに血小板由来
成長因子配列を発見

分子進化機構論

1968 木村實生
分子進化の中立説

1981 偽遺伝子による
中立説の検証

1983 木村實生
分子進化の中立説の集大成

1987 Male-Driven Evolution
の提唱

～1995 生物進化と
分子進化の関連
●カンブリア爆発と
遺伝子の多様性

分子系統学

1967 Fitch & Margolish
分子系統樹法の開発

1967 Sarich & Wilson
ヒトの起源

1977 Woese
古細菌超生物界の発見

1989 複合系統樹法
古細菌の進化的位置

1997 Paabo
ネアンデルタール人のDNA

[Slide 4]

それからその次に、RNAの塩基配列が決まるようになったのですが、それも結局、RNAを切断する酵素が見つかって、RNAの塩基配列が決定出来たわけです。

アーバーの見つけた制限酵素というのは、DNAのある特定の配列を認識して切断する酵素で、それがあれば、DNAの塩基配列が決まると思いました。それだけが、東大に行った成果でした。

きっと決まると思ひまして、じっと待っていました。

DNAのデータがでる前に、RNAのデータは少しずつ出ていました。例えばRNA phageの塩基配列というのは、ものすごく記念碑的なのですが、すごい努力の末に、3000塩基ぐらいの長さのphageの配列が決まったのですが、それをいろいろな角度からいじくるということを、毎日やっていまして、これでずいぶん、いろんな解析の方法も含めて、いろんなことを自分で勉強したわけです。それが数年経きました。多分、最初の論文が出るまで、5年くらいかかっているんじゃないかと思うのですが、そういう状況は、いまだったらあり得ないのですが、かつてはそれが許されました。

そういう間にも、いろいろな解析手段を考えました。

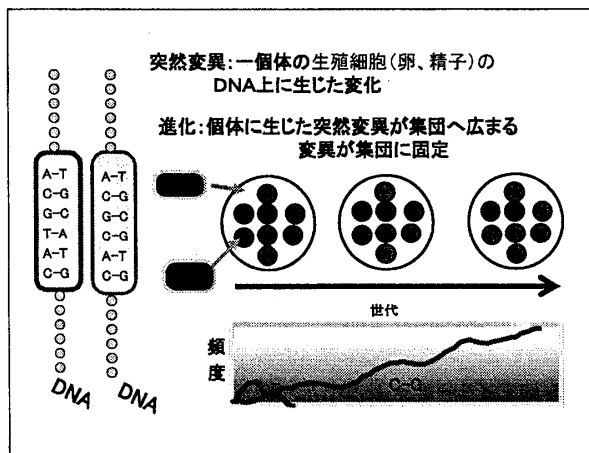
[Slide 4] ちょっとこれから私の研究してきた流れを、かいつまんでお話したいのですが、実は私が所属している分野は、分子進化学という分野で、これは1962年に、有名なPaulingが開いたといわれています。主に分子がどういうふうに進化をするかという、進化の機構の研究と、その分子を使って、生物の系統が書けるのですが、それを分子系統学といいます。そういう二つの分野がありました。

それに加えて、遺伝子を解析するということを、私は初めにやっておりました。今日、時間がないので、全部はお話できないのですが、そのうちのこのあたり（ホモロジーサーチの開発）、それからこのあたり Male-Driven Evolution の話を、ちょっとだけご紹介したいと思います。

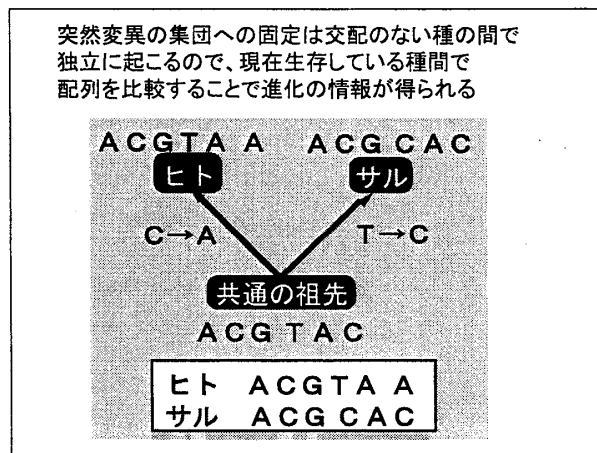
[Slide 6] 私の今日の話に、よく出てくる言葉がありますので、一つだけ、その言葉の説明をさせていただきます。あとは多分、なしでいけるだろうと思います。

まず知っておいていただきたいことは「突然変異」というのと、それから「進化」という、言葉としてはよく知られているのですけれども、両者は違うということでもあります。

言ってしまうと、「突然変異」というのは、個体のDNA上に起こる変化です。いま、進化を考えますので、同じ細胞でも生殖細胞、体細胞ではなくて、遺伝していく細胞である生殖細胞のDNA上に起きた変化を考えます。突然変異とは一個体のDNAに起きた変化のことを言います。



[Slide 6]



[Slide 7]

それに対して、進化とは集団の変化です。[Slide 6] で小さな丸を個体とします。全体の大きな丸を一つの繁殖集団、お互いに交配ができる集団とします。例えば人間ですと小さな丸は一人一人として、大きな丸は人間という種をさします。本当は「種」というのは厳密ではないのですが、わかりやすく、種を考えていただければいいと思います。ある個体のDNAが1カ所、仮に変わったとします。この個体は、たいていは増えないのです。次の世代に何か障害を持っている場合が多くて、こういう個体は集団から消えていくのですが、まれに集団に広がっていくことがあります。そして最終的に、こういう変異したDNAを持った個体で、集団が占められるということが起ります。これを「進化」といいます。つまり、種として変化をしたということが「進化」であります。ですから、この赤い個体の頻度を見ると、徐々に増えていって、最終的に頻度が1になります。それを集団に固定するといいますが、そういうことを「進化」と呼んでいるのです。

この変異した個体のDNAが集団に広がるメカニズムについて、ダーウィンが自然選択説を提唱しました。一方、木村資生という有名な先生がおられるのですが、この先生はむしろ、DNA上では中立な(中立というのは、不利でもない、有利でもない、いわゆる中立な変異のことですが)、そういう変異が偶然に広まるんだという説、分子進化の中立説を出しております。つまり2つの説は変異の広まり方のメカニズムが違うということになります。

変異が集団に広がりますから、種として変化をするわけで、この変化は、集団に刻印されるわけです。それはDNA上に刻印されるわけです。DNAが遺伝情報を持っているというのは、誰でもご存じなのですが、実は進化の情報も持っているということになります。

[Slide 7] この進化の情報を、どうやって引っ張り出すかというと、すごく単純な方法が一つありまして、それは違う種で、DNAを比べるということです。種が違うということは、交配をしませんから、先ほどの集団へ固定していく過程が、それぞれの系統で独立に起こります。ですから違う種のDNAを比べてあげると、違いが出てきます。それは各系統で、独立に置換が起きて、それが集団に広まった結果であると考えられるわけです。ですから配列を比べるということは、進化の情報を取り出すための基本的な手続きであります。

[Slide 8] 配列を比べることが大事になるわけですが、配列は単純に、対応する配列を並べるだけでこと足りるというわけではないのです。ある部分が欠落することがあるのです。あるいは挿入されることがあるのです。両方をいっしょにGap(ギャップ)といいます。そうすると、単純に並べてしまうと、後ろが合わなくなります。

これをどういうふうに合わせるかというのが問題で、このGap(ギャップ)をどう入れていくか、それが大変重要になります。

Gapを入れて配列を並べることをAlignmentといいます。こういうふうに並べるということが

基本的な操作になるわけです。こういうことをずいぶんいろいろと、方法を考えてやっていたわけです。

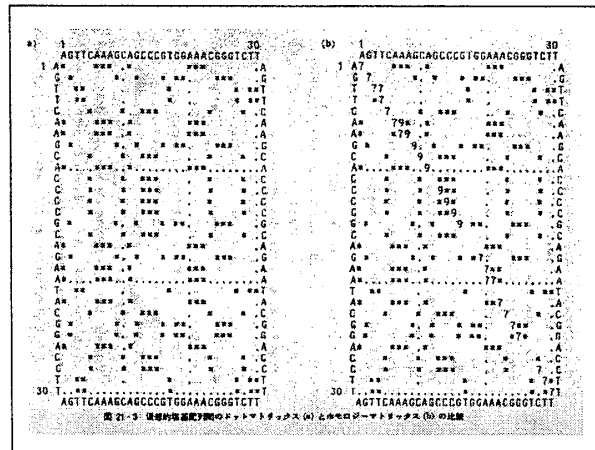
種a ACCTAACACAGTGGGA
種b ACCTAACTGGA

種a ACCTAACACAGTGGGA
種b ACCTAAC TGGGA

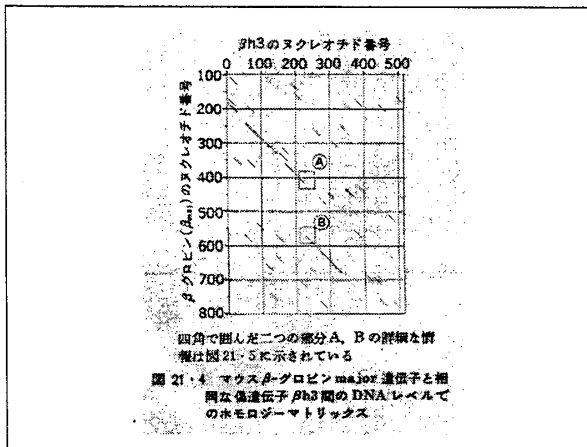
Gap (種aの挿入or種bの欠失)

Gapを挿入して配列を並び替える: Alignment

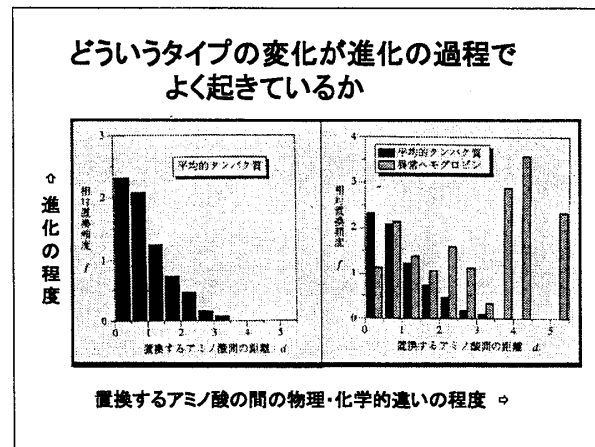
[Slide 8]



[Slide 9]



[Slide 10]



[Slide 11]

1970年代後半から塩基配列データ

Overlapping Genes の進化

同義・非同義置換数の推定法

IgHGの遺伝子変換

偽遺伝子による中立説の検証

[Slide 12]

SangerらφX174ファージに
Overlapping Genesを発見
(1976年)

一つの配列が二つの異なる
遺伝子から制約を受けるので
進化できない

タンパク質A

進化できる . . . ATGCTCGAACCCCTGA . . .

T. Miyata & T. Yasunaga
Evolution of
Overlapping Genes
Nature 272532-535
(1978)

タンパク質B

[Slide 13]

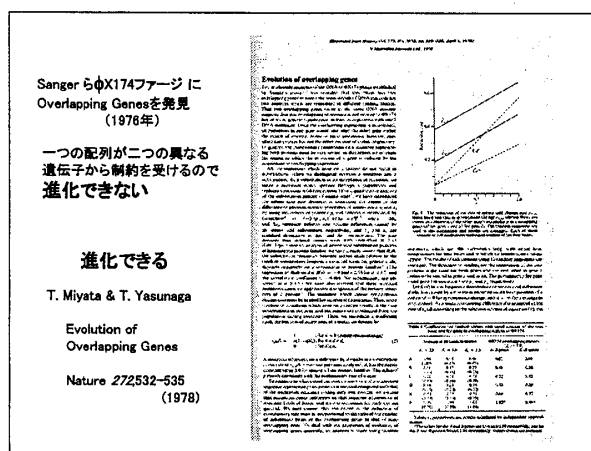
[Slide 12] 1970年代の後半になって、ようやく配列のデータが出るようになりました。配列のデータが出るようになりますと、いままで私にはいろいろな解析の方法のストックがありましたので、すぐにいくつかの仕事ができるようになりました。

Overlapping Genes という仕事が、最初にやれた仕事でした。

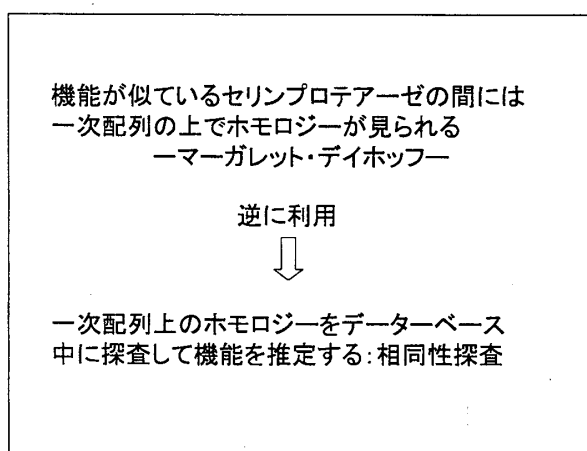
[Slide 13] Sanger というのは DNA の塩基配列を解読する方法を発見した人なのですが、この人がある phage で、非常に面白いことを発見しました。それは、一つの配列を、普通は三つ組みで読んで、アミノ酸に対応させていくのですが、一つの配列を二つ別の読み枠で読んで、二つのタンパク質をつくるという遺伝子を発見しました遺伝子が重なっているので Overlapping Genes という名前がつけました。

この遺伝子が発見されたのは、1976 年で、『Nature』という雑誌に出たのですが、当時この遺伝子は、進化できないだろうという予想があったのです。ある一つの変異があると、二つの遺伝子でテストされます。多くの場合、変異が起これると、それは有害にはたらくために、その変異は集団から除去されますが、二重にテストされるために、進化できないだろうという予想がありました。

これを読んだとき、私はいろいろと解析をしていて、いろいろな塩基置換パターンを知っていたので、逆に私は、これは進化できると直感しました。



[Slide 14]



[Slide 16]

[Slide 14] そして実際に解析をして、それを論文にして、これは『Nature』という同じ雑誌に投稿し、アクセプトされました。

これは初めて書いた論文なのですが、生物系ではこの『Nature』という雑誌が、いい雑誌だということを、私自身、全然知らなかったのです。いい雑誌だということを、あとで知りました。実は生物教室内で、あの人は変なことをやっているという噂が立っていましたが、この論文が出たあとは逆に、大事なことをやっていると言われるようになりました。ということで、これは非常に助かった論文でした。

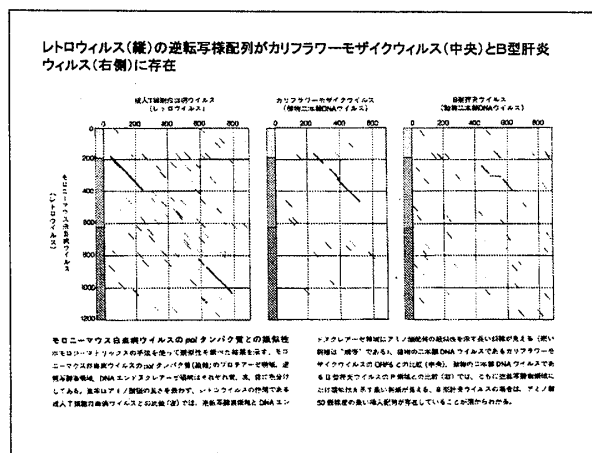
実はあとで、じっくりこれを見てみると、まずこの論文は、レファレンスがものすごく少ないのです。八つぐらいしかないのですね。そのなかに重要な論文が1個欠けていまして、木村資生先生の論文が入っていないのです。それであとから、木村先生から電話がきまして、ちょっと皮肉を言われました。ただ、この論文以来、木村先生から直接指導を受けるというかたちができまして、いろいろな意味ですごく私の助けになった論文でした。

ただ中身は、いまこれを読んでみると、やたらと式が多いのです。いらない式がものすごく多くて、これは実は、revise なしで通っちゃったので、なんかごまかしたんじゃないかと、レフェリーがわからずに通しちゃったんじゃないかという印象を、いま、私は持っています。ともかく、これはすごく助けになった論文です。

そのあと、塩基やアミノ酸配列間のホモロジーを検索する方法を開発しまして、少し大事な発見をしました。その話を少しします。

[Slide 16] 実はすごく単純なことで思いついたのですが、マーガレット・デイホッフという非常に有名な女性の研究者が、機能 (Function) がよく似ているタンパク質のアミノ酸配列を比べて

みると、配列がよく似ているということを見つけまして、PNASに発表しました。私はこれを読んで、これを逆にしたらどうだろうと思いました。つまり、まず配列の類似性をコンピュータで探して、類似性があると、機能が似ている可能性があるのではないか。そうすると、機能が推定できるということの思いつきました。実はいろいろな解析用のツールをつくっていたということと、いちいち発表された塩基配列データを、自分でコンピュータに打ち込んでいましたので、データベースを持っていたわけです。それで新しく報告された配列を、この自分のデータベースのなかに、似た配列（配列間のホモロジーといいます）を探するというシステムをつくりました。



[Slide 17]

[Slide 17] それで、たいへん重要なことを発見しました。それはレトロウイルスという、いま、エイズウイルスで有名なのですが、このウイルスは、普通、DNA から RNA をつくるのですが、このウイルスが持っている酵素は、RNA から DNA をつくります。普通、DNA から RNA を作ることを「転写」というのですが、この酵素はこれを逆に転写しますので「逆転写酵素」と呼んでいて、レトロウイルスしかないと思われてきました。実はその逆転写酵素というのは、現在クローニングとよばれる遺伝子の解析技術にとって、非常に大事な酵素であるわけです。この酵素を発見した人は、これでノーベル賞をもらっているのですが、実はこれがレトロウイルスだけじゃなくて、B型の肝炎ウイルスというウイルスと、カリフラワーのモザイクウイルスにも存在するというのを、このシステムを使って見つけたわけです。

[Slide 18] そのすぐ後に同じ九大におりました方が、染色体のなかには、レトロトランスポゾンという配列がたくさんあるということを調べていましたが、その配列のなかに、逆転写酵素があるということがわかりました。

さらにレトロトランスポゾンとは違って、繰り返しの配列が、あんまり意味のわからない配列がいっぱいあるということが、当時、知られていまして、実はそれも、逆転写酵素があることがわかりました。

こういうふうにして、レトロウイルス以外にも、この配列がいろいろとあるのだということがわかってきました。実は数年の間に、大腸菌にも見つかりまして、結局、全生物に存在するというふうになりました。

さらに、実はこの逆転写酵素は、いま、われわれの住んでいる生物世界は、DNA ワールドといまして、DNA が中心なのですが、その前は RNA が中心の世界（RNA ワールド）から、DNA ワールドへ変換するときに、この逆転写酵素が重要な役を果たしたんじゃないかといわれるまでに、普遍的に存在する酵素であるということがわかりまして、われわれの発見がそのきっかけになったわけです。

●逆転写酵素はレトロウイルスのみに存在

●レトロウイルス以外に逆転写酵素を発見

- 1)レトロウイルス、肝炎ウイルス、カリフラワーモザイクウイルス間にホモロジー → 逆転写酵素を共有 : 我々のグループ
- 2)レトロトランスポゾンとのホモロジー → 逆転写酵素を共有
- 3)繰り返し配列とのホモロジー → 逆転写酵素を共有

●逆転写酵素はすべての生物に存在

●RNAワールドから DNAワールドへの立役者

[Slide 18]

逆転写酵素の存在とその活性中心は 生化学者の直感に基づいて生化学的 に追求

バイオインフォマチック 全ゲノム情報

1985年日経サイエンス

コンピューターによる逆転写酵素遺伝子の探索

RNAを鋳型とするDNA合成に必要な逆転写酵素は、レトロウイルスだけがもつ特別な酵素と思われてきた。しかし、コンピューターを使って類似性のあるDNAの塩基配列を探索研究から、この酵素の遺伝子は生物界にかなり普遍的に存在していることがわかった

宮田 隆・高 博幸・林田 秀彦

レトロウイルスは一本鎖RNAを宿主等にもつウイルスで、ヒトや動物にガンを引き起こす例例として知られている。1970年このウイルスが逆転写酵素をもっていることが明らかになった。レトロウイルスが宿主細胞にこの酵素を利用してDNAを合成するという事実は、遺伝情報にDNAからRNAを経てタンパク質へ方向にしか伝わらないとする常識をつぶした。

それから12年後、レトロウイルス以

外にも逆転写酵素をもつウイルスがある可能性が出てきた。そこで筆者たちは、遺伝子の全塩基配列がわかってる酵母やウイルスとカリフォルニアネズミタビウイルスについて、レトロウイルスの全塩基配列の塩基配列と似た遺伝子があるかどうかを調べることにした。塩基配列を単純に対照しても塩基性は見つけにくいので、塩基が3つ1組で構成するコドンの類似性に着目し、確率的検出をコンピューターに

やらせて遺伝子探索の発見に成功した。筆者たちの研究がきっかけとなって、「逆転写酵素有用」の地盤が高まった。これまでウイルスの伝染因子、DNA複製因子のレトロウイルス(逆転写因子)や癌腫のヒトコンドリアのDNAなどからも、関連な遺伝子が見つかった。そして、新たな疑問が生まれた。「逆転写酵素の遺伝子は、偶然にまった(偶然)な地盤にどうやって広がっていったのだろうか。――、

[Slide 20]

[Slide 19] これを見つけたシステムは、ホモロジーサーチのシステムなのですが、たいへん有効な方法として、のちに広まります。逆転写酵素の研究会で逆転写酵素を、カリフラワーモザイクウイルスに探していた生化学者がおりました。その方の報告のときに、たいへんうれしいことを言ってくれたのです。「自分はカリフラワーモザイクウイルスが逆転写酵素を持っていると、生化学者の直感として感じていた」と言うのです。だけど、なかなか見つからなかった。そこへまったく何も知らない、物理の人間が出てきて、コンピュータをちょつといじくって、逆転写酵素があるといい、しかも、活性の中心がここであるということまで予言できてしまい、実際そうだったのですが、たいへんがっかりしたという話をされて、すごく自信になりました。

最終的には、この方法はいま、バイオインフォマティクスという分野になりまして、特にいま、ゲノムが決まる時代になりました。遺伝子ではなくて、全 DNA が決まる時代になって、ホモロジーをサーチしたり、遺伝子を解析するツールが大事になりました。今やバイオインフォマティクスという分野へと発展しました。

はじめ、本当に一人でコツコツやっていて、実際にこういうふうに広がったというふうに、私自身は思っています。

コンピュータと分子生物学者
私たちは、最近何にも分類にもま
たなく異なるウイルスやランダムジ
ンの DNA や RNA 等。逆転写酵素
の遺伝子をもつ遺伝子を増出した。こ
の発見にあたっては、コンピュータ
が重要な役割を果たしたと言えよう。
即ちある配列が、特定の配列を選び
出す作業は、コンピュータが得意と
するところである。私たちはここの
言わば「コンピュータによる遺伝子
探し」の手段は、生物学者が遺伝子
タンパク質を単離し、その構造を解析
して既に有用な機軸手段となると
考えている。

言うまでもないことだが、コンピ
ュータによって見つかった遺伝子や
タンパク質が千変万化の活性を有する
が、その特定の領域によって働くの
であらう。コンピュータによる結果
はあくまで「手引き」であって、

スパタン第一ストロニエーグレン
とよく、その中心にその遺伝子が
よく保存されている。

私たちはすでに報告した通り、
3000 個ほどのタンパク質の DNA
両アザをコンピュータに電算して
ある。このアザデータベースの中から
コンピュータによってプロテアーゼ
の遺伝子（アミノ酸配列）と似た配列を
もったタンパク質を選び出した。その
結果、それはペプシンに代用される
プロテアーゼの活性中心に類似して
いることがわかった。このことから、
pol タンパク質のプロテアーゼは真正
プロテアーゼと類似の働きをもち、保
存的部位が活性中心にあてはまると考
えることができる。

逆転写酵素領域にもやはりアミ
配列を多く保持した部位がある。これ
は逆転写の「手引き」ともなる領域
で、その酵素の働きに必要である
必要要素を担っていると考えられる。

とでは。問題はそこから先にある。
多くの場合、その遺伝子の働きがわか
らないのである。

この発見に後援研究をした、コン
ピューター博士のような男性はほとんど
「驚嘆した」といふ。つまり、驚き
がわくというタンパク質のデータベース
からある特定の配列を選び出し、
その働きを推定するわけである。コン
ピュータに関しては、この方法がすでに
知られている。

分子生物学者の手段が、今後、発育
や行動、あるいは大規模の疾患といっ
た、より生物学的な領域へと進出して
いくことは確かだろう。一方、コンピ
ューターは人工知能をもった第五世代
コンピュータへと進化しつつある。

近い将来、コンピュータは分子生物
学者のよりよい手引きとして、生物
の分子手段、細胞の作用、構造、機能
とつながるようになる。（完）

Myers, T., Hayashida, H., Kume, K., Miyazawa, K. and Yasunaga, T. (1987)
Male-driven molecular evolution: A model and nucleotide sequence
Gold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 52: 863-867

[Slide 23]

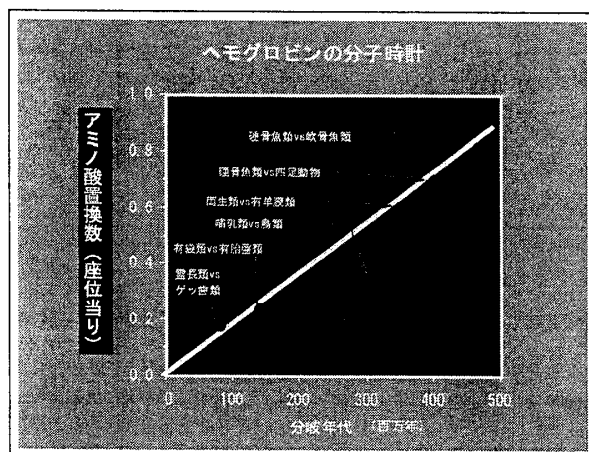
実はこの方法は、私だけがやっていた方法じゃなくて、カリフォルニアのサンディエゴにラッセル・ドルトルという人がいまして、この人が実は、まったく同じではないですけど、ホモロジーをサーチする方法を独自に開発していまして、私たちより半年ほど早く、非常に大事な発見をしています。それはサルにたかる SIV というウイルスが、血小板由来の成長因子を作るホストの遺伝

子をウイルスのゲノムに取り込むことでガンウィルスになったことを発見しました。これはたいへん話題になりました。

われわれの逆転写酵素の発見はこれより半年ぐらい遅れたのですが、独立に開発した方法で行なわれております。

[Slide 23] ホモロジーをサーチするという方法を開発して、実はそれでずいぶん論文を稼ぎました。そのホモロジーサーチのシステムを持っているのは、私のグループとさっき言ったラッセル・ドリトルだけで、二つのグループで論文を『Nature』に出しつづけたわけです。こうした仕事を3年程つづけた後、また初心に戻って、人のやらないことをやろうと思いはじめました。

実はそのあと、オスが進化を支配するという理論をつくりました。



[Slide 24]

進化に寄与する突然変異の由来 (生殖系列)

※物理的由来:放射線

支持する証拠: 脊椎動物に見られる分子時計

※生物学的由来: DNAの複製エラー

支持する証拠: ウィルス、オルガネラ、異なる生物間での同義置換速度の大きな差

[Slide 25]

[Slide 24] きっかけは、さっき言った Pauling が、これは分子進化学のスタートだといわれているのですが、分子時計を発見しました。ある二つの生物、例えばサルとネズミの間であるタンパク質、ヘモグロビンならヘモグロビンのアミノ酸配列を比べます。そしてアミノ酸が、その二つの間でいくつ違っているかをみるわけです。その違いの数と、二つの比べた生物が、進化の過程でいつ枝分かれしたかという、古生物のデータを、プロットしてみると、脊椎動物の範囲で見ると、近似的に直線関係になるということを見つけました。これはすごく便利な方法で、ヘモグロビンを与えておいて、分岐の分からない生物、例えばパンダとクマが、いつ頃分岐したかということを知ろうとしたら、化石ではなかなかむずかしいのですが、これだとヘモグロビンを取ってきて、アミノ酸の配列を決めて、比べればいいわけです。例えばこのぐらいの箇所でアミノ酸が違っていたら、この直線から分岐年代がわかるわけです。

この図は物理時間なのに対して、縦軸は生物の進化の単位です。それが物理時間でわかってしまう。そういうことで、すごく話題になったプロットです。実はこれから中立説が発展したのです。

なぜ進化が物理時間に比例するのかそれは、例えば放射線のようなものが生物に当たって、それでDNAが変化して、進化が起きた考えると、この図はまあまあ成り立つわけです。

坂東: すみません、先生。いまはそのグラフを書くところへ持っていくのが大変だったような気がするんですけども、それは先生がやった。

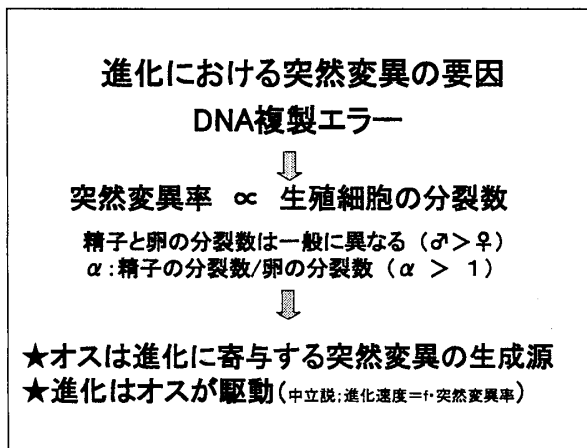
宮田: これは私がやったんじゃないくて、Pauling が、1962年に、それまであるデータをこういうふう整理してみたら、こういうことが起こったということを見つけたのです。

[Slide 25] いま考えている突然変異というのは、体細胞の突然変異じゃなくて、生殖細胞で起こる突然変異を考えております。そのタイプの突然変異が進化に寄与するはずなのです。例えば放射線のようなものが、突然変異の主要因であるとする、分子時計を理解することができます。もう

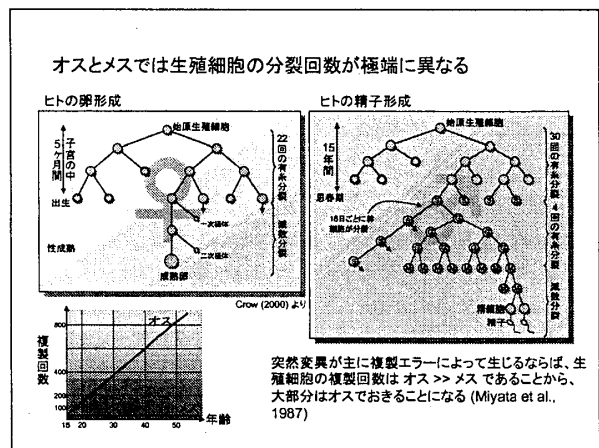
一つ違う要因が考えられます。それは、DNA を複製するときエラーが必然的に起こって、これが元になるんじゃないか。いわば生物学的な要因と呼んでおきますと、こういうものがあるんじゃないかというわけです。

分子時計の図をずっと見ながら考えていたのです。突然変異の由来は何かと。これはすごく大事な問題であるわけで、それがまだわからないので、その問題をずいぶん考えておりました。

実はウイルスとかミトコンドリアの DNA の進化の速度は、核の DNA と違うのです。違うということは、放射線ではないんじゃないかとおもったわけです。放射線だったら一様に降っていますから、進化速度が同じになると期待されるのですけれども、どうも全然違う。だからきっと複製エラーじゃないかと思いました。



[Slide 26]



[Slide 27]

[Slide 26] 進化に寄与する突然変異の主要因は DNA 複製エラーであると仮定してみよう。そうしたら何が出てくるかというわけです。そうすると、生殖細胞の分裂数によって、突然変異率が変わるわけで、これは分裂数が大事になるわけです。

このことから、すぐに気が付くことは、精子と卵で、これは生殖細胞ですね、分裂数が違うのです。一般に、人間ですと、卵は発生の比較的早い段階で、600 万個ぐらい、わっつつくってしまします。そして、生殖年齢に達すると、1 個ずつ排卵するわけです。一方精子は、はじめはずっとつくり、生殖年齢に達した段階で、連続的につくるわけです。その数は圧倒的に精子が多いはず。どういう仕組みで増えていくかということが問題ですが、多分、分裂数は、精子のほうが圧倒的に多いんじゃないかと考えられます。

そういうことになりますと、オスが進化に寄与する突然変異の生成源であるということになるわけです。しかも中立説によると、進化のスピードは、突然変異率に比例します。ですからオスが進化を駆動するのだという話になるわけです。

[Slide 28] これだけだと、何もできなかったわけですが、実はもう少し大事なことに気がつきました。

というのは、卵と精子の分裂数が違うと、異なる染色体の間で突然変異率の違いとして現れるということに気がつきました。例えば Y 染色体は、ほ乳類ではオスだけが持っていますが、常染色体は、オスとメスで五分五分に持っているわけです。ですから X, Y, 常染色体の間で、突然変異率が変わるということに気がつきました。このことに気がつくと、この問題は分子生物学的に解けるということになります。

例えばすごく簡単な算数があるのですが、オスとメスの相対的突然変異率を [slide29] のように、それぞれ α と 1 とします。常染色体ではオス由来の染色体とメス由来の染色体を一对ずつ持つわけ。一つの染色体をみると、オスを経由するかメスを経由するか、五分五分の確率で、メスを

経由したら、突然変異率が1で、オスでは α で起こる。ですから常染色体の突然変異は [slide 29] のように $(1 + \alpha)/2$ に比例します。

精子と卵の分裂数は一般に異なる

α : 精子の分裂数/卵の分裂数 ($\alpha > 1$)

Y染色体: オスのみが持つ
常染色体: オスとメスが持つ

X一、Y一、常一染色体間で
突然変異率が異なる

この問題が分子生物学にのる

[Slide 28]

常、X、Y染色体の間で突然変異率が異なる

α = 精子の分裂数/卵の分裂数 > 1

♂を経由したときに生じる突然変異率 $\propto \alpha$

♀を経由したときに生じる突然変異率 $\propto 1$

突然変異率	♀	♂	
常染色体	$(1/2)1$	$(1/2)\alpha$	$\propto (1+\alpha)/2$
Y染色体	0	1	$\propto \alpha$
X染色体	$(2/3)1$	$(1/3)\alpha$	$\propto (2+\alpha)/3$

[Slide 29]

ところがY染色体では、常にオスを経由しますから、突然変異は α に比例します。 α が1より大きければ、Yのほうが常染色体より大きくなるわけです。さらにX染色体は、メスが二つでオスが1個持っています。ですからこれまたX染色体も違ってくるわけです。Y染色体が一番大きくて、次が常染色体で、次がX染色体と、こういう順番に突然変異率が変わってくるといことになるわけです。

配列データからの検証

★特定の染色体上の遺伝子をT年前に分歧した近縁種間で比較し、同義置換数Ksを求める (ks: 分子進化速度、 μ : 突然変異率)

★ $Ks = ks \cdot T$, $ks = f \cdot \mu$ (中立説) $f \approx 1$

$Ks(Y)/Ks(A) = ks(Y) \cdot T / ks(A) \cdot T$
 $\approx \mu(Y) / \mu(A) = R(Y/A)$

[Slide 30]

X染色体には重要な遺伝子が
多数存在するため突然変異率が
低く抑えられている

機能的制約による突然変異率の低下

制約説

[Slide 31]

[Slide 30] これを実際に、例えばヒトとネズミの同じ遺伝子を比べることで、実際に、そういうデータを出しました。

[Slide 31] ところが、これは実は、違う考え方でも、この染色体の突然変異率の違いを理解できます。というのは、こういう考え方があり得るのです。X染色体というのは、すごく大事な遺伝子がいっぱいあるのです。ですからそこは、突然変異が起きないように、つまり突然変異率が低く抑えられるという、適応的な意味があるんじゃないかという説明です。逆にY染色体には重要な遺伝子があまり乗っていないので、突然変異率が高いというわけです。

その考えを制約説とよぶことにします。初めからこの可能性を考えていました。ロングアイランドにワトソンというDNAで有名な人がいまして、コールスプリングハーバー研究所の所長をやっていて、そこで大きなシンポジウムがときどきあるのですが、そこへ呼ばれたときにこの話をしました。日本では実は話さなかった。ちょっと怖かったのです。オスが進化を決めるという話は、

ちょっと誤解される可能性がありますから、それで外国で先に話をしたのです。

鳥類ではメスがヘテロの性染色体対合 : ZW♀/ZZ♂ (Z=X, W=Y) (哺乳類: XX♀/XY♂)				
$\alpha = \text{精子の分裂数} / \text{卵の分裂数} > 1$				
突然変異率	♀	♂		
常染色体	$(1/2)1 +$	$(1/2)\alpha$	$\propto (1+\alpha)/2$	
W(=Y)染色体	1 +	0	$\propto 1$	
Z(=X)染色体	$(1/3)1 +$	$(2/3)\alpha$	$\propto (1+2\alpha)/3$	

[Slide 32]

染色体間での突然変異率の 大きさの順が哺乳類と鳥類で 逆転する

哺乳類	鳥類	Z=X, W=Y
XX♀/XY♂	ZW♀/ZZ♂	
Y > A > X	Z > A > W	

鳥類のZW♀/ZZ♂での解析が重要

[Slide 33]

[Slide 32] 実はこのモデルをテストするのに、すごくいいケースがあります。これは私の信条にもなっているのですが、何か都合のいい生物が必ず存在する。必ず探せる。生物は多様ですから、必ず研究に都合のいい生物がいるんです。

実はこのモデルについて、すごくいい生物がいました。鳥なのです。鳥はほ乳類とは別に、Z, W という染色体で性染色体を書くのですが、X と Z は同じで、Y と W が一緒です。鳥類では、オスがホモ ZZ で、メスがヘテロ ZW になっています。それはほ乳類では、メスがホモでオスがヘテロになっているのとは逆になっているのです。

[Slide 33] ですから、鳥で同じ理屈で突然変異率を染色体ごとに見てみると、今度は X 染色体が一番大きくなって、次が常染色体で、Y 染色体は、常にメスを経由していますので最小になります。ほ乳類では常にオスを経由したのですが、鳥では常にメスを経由しますから、突然変異が一番小さいわけです。だから、われわれのモデルでいくと、逆転するわけです。ほ乳類では Y が一番大きくて、鳥類では Y が一番小さいと。X がほ乳類では一番小さくて、鳥類では X が一番大きいと、逆になるわけです。だから、このモデルが正しければ、鳥類で見たら逆にならなきゃいけない。

	突然変異率			相対突然変異率	
	メス	オス	計		$\alpha \rightarrow \infty$
哺乳類					
常染色体	$(1/2)1 +$	$(1/2)\alpha$	$= (1+\alpha)/2$	1	1
X染色体	$(2/3)1 +$	$(1/3)\alpha$	$= (2+\alpha)/3$	$(2/3)(2+\alpha)/(1+\alpha)$	2/3
Y染色体	0 +	1 α	$= \alpha$	$2\alpha/(1+\alpha)$	2
鳥類					
Z染色体	$(1/3)1 +$	$(2/3)\alpha$	$= (1+2\alpha)/3$	$(2/3)(1+2\alpha)/(1+\alpha)$	4/3
W染色体	1 +	0	$= 1$	$2/(1+\alpha)$	$0(1/\alpha)$

突然変異率及び相対突然変異率の α 依存性
 α : 精子の分裂数 / 卵の分裂数

[Slide 34]

オス駆動進化説と制約説による 染色体突然変異率の比較

	XX♂/XY♀	ZW♀/ZZ♂
オス駆動進化説	Y > A > X	Z > A > W
制約説	Y > A > X	W > A > Z

(Y = W, X = Z) 鳥類のZW♀/ZZ♂での解析が重要

[Slide 35]

[Slide 35] ところが、さっき言った制約説では、X 染色体は大事な遺伝子がいっぱい乗っかっていて、そこは突然変異率が低いわけです。すると、それは鳥でも Y が一番スピードが速くて、X 染色体が一番遅くなります。ですから理論の検証には鳥を解析をしないといことになるわけです。

私がこの理論を出したときは、まだ鳥のデータがなかったので、半分だけ、ほ乳類のデータだけ出して、コールスプリングハーバーのシンポジウムで話したわけです。

その後、5年後ぐらいでしょうか、案の定、さっきの制約説をめぐって、すごい論争になりました。私はそれにほとんど参加しませんでした。鳥を見れば一目瞭然だと思っていましたので、あんまり難しい、数学でごちゃごちゃやる必要が全然なかったわけです。

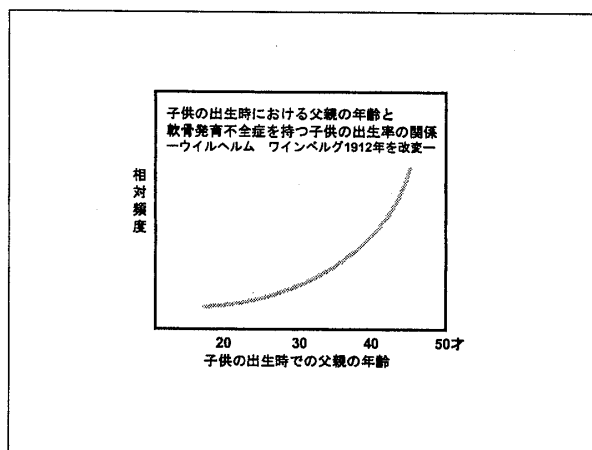
鳥類W染色体に対するZ染色体の相対進化速度(R/Z/W)			
	比較した鳥類	相対進化速度 R(Z/W)	α
CHDイントロン	スズメ目5種	5.46	7.7
CHD synonymous	スズメ目 2種	2.45	3.2
CHD synonymous	新額上目3種	1.78	2.2
ATPase α イントロン	キジ目2種	1.59	1.9
	カモ目2種	1.83	2.3
	コウノトリ 目2種	3.64	5.0
平均		2.79	3.7

CHD, chondro-heicase-DNA-binding protein

[Slide 36]

[Slide 36] 10年後にやっと、スウェーデンのグループが、鳥のデータを出しまして、実際、われわれが言っているように、鳥では逆転しているということが証明されました。

[Slide 37,38] そのときの論文に、Crow という、すごく偉い先生で、その先生は木村資生先生の先生なのですが、この先生が、あるレビューを書いてくださって、紹介してくれました。そこでは、私の理論は多分大丈夫だろうと、そう書いてありました。



[Slide 38]

そのときに、これは初めて知ったのですが、多分、名前はお存じだと思うんですが、Hardy-Weinberg の法則で有名な、Weinberg という人が、1912 年に、進化の突然変異の原因は、オスにあるんじゃないかという説をすでに出していたらしいということを知りました。75 年ぐらい前の話です。それを少しご紹介します。

この人はお医者さんらしくて、患者さんのなかに、軟骨发育不全症という病気を持った子どもがいるのですが、この病気になる子どもが生まれたときに、父親は何歳であつたかということを見ると、父親の年齢が上がると、この病気が多くなるというデータを出しました。母親にはその相関はありませんでした。だから男親、オスが突然変異の原因になるんじゃないかという説を、どうも

Molecular evolution—who is in the driver's seat?

James F. Crow

Department of Genetics, University of Wisconsin, 445 Henry Mall, Madison, Wisconsin 53706, USA; e-mail: jcrow@genetics.wisc.edu

It all began with a German physician, Wilhelm Weinberg, in 1912. Weinberg noted that late-born children were more likely to develop achondroplastic dwarfism than earlier-born children. For a number of dominantly inherited diseases, normal parents more often produce an affected child when the father is older at the time of conception. This suggests that mutation depends on cell division, as the cells of older parents have undergone more divisions than those of younger ones. Moreover, because there are more cell divisions in the ancestors of a sperm than that of an egg, the male mutation rate should be higher than the female rate. Weinberg was not alone in this idea, but subsequent studies have explored it in the most recent of which is presented by Hans Ellegren and Anna-Karin Eriksson on page 182.

Following Weinberg's about, the most significant script by the Japanese geneticist Motoo Kimura. In 1968, he independently proposed that the great bulk of molecular evolution is due to DNA changes that are selectively neutral. A clear consequence of this, as he pointed out, is that molecular evolution proceeds at a rate equal to the mutation rate.

The third act came two decades later, when theodosius Dobzhansky, Motoo Kimura, and colleagues put the two ideas together. On investigating primate ancestry, they found that the rate at which the Y chromosome accumulated substitutions was twice as fast as that of the autosomes. In addition, the evolution of the X chromosome was somewhat slower than that of the autosomes. This is consistent with the fact that the X chromosome is twice as likely to be in a female as in a male. The implication is that molecular mutation is many times higher in males than in females, and thus has a disproportionate effect on evolution. Motoo called this 'male-driven evolution'; others have obtained supporting data.

There are bound to be conflicts with a speed limit of 100

[Slide 37]

これからの問題

- ★オス駆動進化説の適用範囲
哺乳類、鳥類、植物、魚類、無脊椎動物？
- ★性決定が性染色体とリンクしていない系統での確認
- ★ α は無限大あるいは有限？
進化はどこまでマッチョか？
近縁種間での解析

[Slide 39]

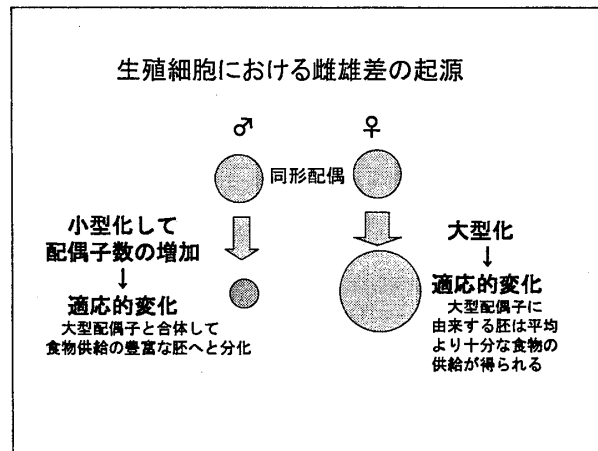
出していらしくて、さすがにこの Crow 先生は、こういう昔の話までよく知っていて、それをここに紹介していたわけです。

ですから、私は最終的な理論の提唱者ということになります。つまり、私はその説を分子生物学に乗っけて、客観的なデータで証明できるようにしたということになったわけです。

分類	詳細な生物分類と名称	使用した遺伝子/配列	使用した領域	染色体比	α	参考文献
哺乳類	ヒト・マウス・ラット	29 genes	Ka	X/A = 0.80	∞	Miyata et al. (1987)
変換類	出芽酵母	104 kb non-coding	non-coding	Y/A = 1.68	5.3	Makova and Li (2002)
両棲類	マウス・ラット	1801 genes	Ka	X/A = 0.814	3.5	Makova et al. (2003)
	マウス・ラット	repetitive sequences	non-coding	X/A = 0.895	1.8	Makova et al. (2004)
鳥類	ペンギン・ヤギ	ZFX/ZFY	intron	Y/X = 1.59	3.8	Lamson and Hewitt (2002)
食肉類	ネコ34種	ZFX/ZFY	intron	Y/X = 2.08	4.4	Stearns and O'Brien (1998)
鳥類	スズメ目4種	CHD-Z/CHD-W	intron	Z/W = 4.84	6.5	Elegren and Fridolfsson (2003)
魚類	サケ科	GH-Z/GH-ZY	intron	Y/A = 1.88	5.4	Elegren and Fridolfsson (2003)
メダカ		DMRT1/DMY	Ka	Y/A = 1.73	8.3	Zhang (2006)

脊椎動物ではすべて $\alpha > 1$ で、male-driven evolution を支持する。無脊椎動物ではどうか？

[Slide 40]



[Slide 41]

[Slide 41] いくつかの問題があるのですが、時間がないので一つだけご紹介して、終わりにしたいと思います。

起源の問題というのは、進化でいつも面白い問題なのですが、要するにオスが進化を drive するようになったのはいつからか。それは興味あることなのですが、これはまだ全然やられていません。多分、同型配偶というものがあるのです。大抵は、精子は小さくて卵は大きいですね。そういうふうに生物は適応してきたはずなのです。しかし、卵と精子が同じサイズのものがあるのです。それが同型配偶です。

さっき言ったように、ある問題を考えたときに、生物を探すのです。そうすると、そういう研究にふさわしい材料が見つかるのです。藻類に、こういう同型配偶があるというのが知られています。だからここで同じ解析をしたら、オスとメスの突然変異率がほぼ同じになるだろうと期待されて、これが起源になるんじゃないかと。

多分それは、オスとメスの起源にもかかわるのではないかと考えています。これは誰か、ぜひやってほしいと思っています。

さて、これまでお話ししてきました male-driven すなわちオス駆動進化では、精子の分裂数が卵の分裂数より大きい ($\alpha > 1$) ということが基本でしたが、理論的には $\alpha < 1$ 、すなわち female-driven (メス駆動進化) を考えることが可能です。いま、あらためて精子の分裂数を 1、卵の分裂数を $\alpha =$ (卵の分裂数/精子の分裂数)、 $\alpha > 1$ と書き換えておきますと、メス駆動進化では、哺乳類型 XX ♀/XY ♂系では、常染色体、Y 染色体、X 染色体の突然変異率はそれぞれ [Slide 34] の鳥類型 ZW ♀/ZZ ♂系の突然変異率になり (W = Y, Z = X と置き換える)、逆に鳥類型 ZW ♀/ZZ ♂系では哺乳類型の突然変異率となります (W = Y, Z = X と置き換える)。つまり、XX ♀/XY ♂型のオス駆動進化は ZW ♀/ZZ ♂系のメス駆動進化と等価で、ZW ♀/ZZ ♂系のオス駆動進化は XX ♀/XY ♂系のメス駆動進化と等価という対称性があります。

では、そんな生物は存在するのでしょうか？ 精子の戦略は数を増やして卵に出会う機会を増やそうとします。そのため一個あたりのサイズを小さくして数を増やします。一方、卵は受精後、個体として生き残るチャンスをより大きくするために、栄養が十分詰まった大きな卵を作る戦略をとります。両者の戦略は互いにサイズの差を大きくする方向に進みます。

こう考えるとメス駆動進化は望み薄ですが、そこは多様な生物の世界、「頭で考え得ることは実

際に起こるものだ」という偉大な古生物学者、シンプソンの言葉を信じて、いま、私の大学院生であった、現在東大の助教をしている星山君と一緒にメス駆動型の生物を探しています。

現在、候補になる生物を一つ探しあてました。それはハエの仲間で、精子のサイズが極端に大きいのです。それはメスがより大きな精子を好むための適応らしいのです。大きな精子を作るために数が限定されると考えられます。このグループでは希少価値があるのはオスの方で、メスがオスを追い求めるという逆転した世界になっている可能性があります。この世界ではメス駆動進化が実際に起きているのではないかと期待して、解析を始めました。頭で考えたことが実際に起きている生物を探ることが生物学の醍醐味の一つです。

家系分析による直接的な観察

・ 優性疾患 (dominant disorder) の研究
両親とも正常で、子供が優性疾患を示す場合、どちらの両親由来の遺伝子で突然変異が起きているかを調べた結果。

病名	遺伝子	観察されたMutationの数		α (父方/母方)
		父方由来	母方由来	
X 性染色体疾患				
Pellicani-Merzacher 病 (E181 染色体不全症)	PLP	4	1	4
Rest 症候群	MECP2	27	2	13.5
小計		31	3	10.3
常染色体疾患				
筋骨弛緩症 (Achondroplasia)	FGFR3	40	0	∞
Aspert 症候群	FGFR2	57	0	∞
Carpenter 症候群, Pfeiffer 症候群	FGFR2	22	0	∞
Denys-Drash 症候群	WT1	2	0	∞
Hirschprung 病 (腸神経節細胞欠損)	RET	0	2	0
MEN2A 多発性内分泌腺腫	RET	10	0	∞
MEN2B 多発性内分泌腺腫	RET	25	0	∞
神経線維腫症 2 型	NF2	13	10	1.3
Von Hippel-Lindau 病	VHL	4	3	1.3
小計		173	18	10.8
合計		204	19	10.7

Li et al. (2002) より

$\alpha \approx 10$ で、オスに偏った突然変異が見られる

[Slide 42]

病気(進化医学)との関係

高齢で子供を持つことのリスク

女性: 自身の体

男性: 生まれてくる子供

[Slide 43]

[Slide 43] もう時間がきましたので、終わりにします。一つだけ、男性にとって困った話をして、終わりにしたいと思います。高齢で子どもを持つことの危険性については、女性に対してしか、いまは言われていません。女性が高齢で出産すると、自分の身体が危ないと。だから、そういう子どもを持つことのリスクを言われていますが、いまの理論によると、男性が突然変異をたくさん作るので、高齢で子供を持つと、本人は何でもないんだけど、生まれてくる子どもにリスクがあるんじゃないかというわけです。

こういう進化で病気を考える研究が、このごろ盛んになって、進化医学というのですが、そういうところに取り上げてくれるようになるんじゃないかと期待しています。

時間になったので、そのあとの話は省略させていただきたいと思います。みなさん、ありがとうございました。

坂東: どうもありがとうございました。たいへん示唆に富んだお話で、精子と卵子の問題は、物理にならないかなと思って、ずっと考えていたので、私もちょっと、今日は何かできそうかなという気がしてきました。ご質問は? たくさんありますね。

伊沢: いまの最後のお話の、こちらが物理時間で、右にあがる直線になると、なぜこちらがいわゆる、いまの先生のお話だと、むしろ生物的時間が出てくるんじゃないかと思うんですけども、それはどうなのでしょう。つまり個々の生物の進化の速さとか、1生涯の長さとか、ここに出てくるんじゃないかという気がいたしますけど。

宮田: それは、調べている長さが問題なのです。普通、脊椎動物の、綱というのは、脊椎動物のなかで一番大きなグループです。そのあいだで比べるのです。だから時間が長すぎるのです。

どうしてあれが物理時間と置換数に相関が出るのかというのは、あまりよく理解できないのですが、多分、すごく長いのです。そのくらい長い時間でまとめてみると、オスとメスの違いが出るのは、実はもっと短い時間で見ないと出ないのです。あれだけ長くしちゃうと、

そういうものが出てこない。

伊沢 : だから物理時間と生物時間の区別が見えないと。

宮田 : 見えないのです。それで、なぜ出てくるのか、よくわからないのですが、大雑把に言うと、ああいう脊椎動物の生殖って、シーズンがあるじゃないですか、春にするとか秋に子どもを産むとか、そういうことが反映しているのかなとは思いますが。あまりよくわからないのです。ただ、基本的には、あれは言われてみると長すぎるということです。

村瀬 : 性転換する魚類、あるいは軟体動物では、いまの理論はどの程度あいますか。それからもう一つ、単細胞で大核、小核のあるゾウリムシ、細胞寿命というものが出てきますが、それはいまの議論と、どうなっていますか。

宮田 : すごく大事な質問なのですが、このモデルは欠点があります。それは話さなかったのですが、性差が染色体に反映するものに限るのです。だから male driven という考えが正しいかどうかを知らうとしたら、そういう性染色体によらない解析も含めて、やらないといけない。実際にそれを最近やられるようになって、それでも理論が正しいことがわかりました。

さっきお見せした Weinberg のデータも結局そうで、あれは性染色体による解析ではなくて、家系調査によってわかるのです。そういうものでもちゃんと male driven が出るのです。

だから、いま言われた性転換は、一貫してオスであり続けていないわけで、しかもそれが性染色体に依存していないので、このモデルでは、比較のしようがないのです。でも何らかの方法で、それを調べて、male driven が正しいかどうかを調べることは、可能だと思います。全然考えていませんけど。

村瀬 : 単細胞のほうは。

宮田 : 単細胞って、ゾウリムシですよ。それも同じ事情で、あれは私は勉強すらしていませんけど、染色体自体がどうなっているのか、それ自体、あんまりよくわかっていません。多分それは、このモデルでは無理だと思います。

坂東 : ということは、やっぱりゾウリムシと大腸菌では違うんじゃないですかね。

日置 : 物理的要因と生物的要因と、進化論でおっしゃったんですけども、まったくど素人の質問としては、それはどちらかでなければならぬいんでしょうか。両方ともあるというようなものが、むしろなんか、自然ですが。

宮田 : だけど、どのくらい突然変異率が高いかという問題ですよ。例えば、体細胞では、確かに放射線でガンができたり、変異は起こるわけです。ただ、進化のことをいま考えていますから、生殖細胞が問題になる。放射線で変異が起こっているはずですが、それがどのくらい高い率で起こっているか、つまり DNA 複製に比べて、どのくらい高い率で起こっているか、そういうことに依存するはずで、もし放射線による原因が高く起こっているのであれば、多分、性差が出ないはずで、でもこれは性差が出るということは、多分、やっぱり最初の仮定が正しいということになるかと思います。

日置 : 少なくともドミナントであると。

宮田 : はい。

中西 : ミトコンドリアですが、鳥はよく知らないのですけれど、ミトコンドリアの突然変異と核のある遺伝子の突然変異と違うというのは、はっきりと出ているんでしょうか。

宮田 : 出ます。それは例えば、ヒトとサルのミトコンドリアの遺伝子と、同じヒトとサルの核の遺伝子を比べてみると、圧倒的に、私の知る限りでは、50 倍ぐらい、ミトコンドリアのほうに変異が高いのです。

中西 : 鳥はどっちなわけですか。

宮田 : 多分、鳥も同じだと思います。

中西：鳥はやっぱりメスですか、ミトコンドリアは。

宮田：ミトコンドリアは、すべての細胞に存在します。

中西：いやいや、どっちのあれを受け取るんですか、鳥の場合は、ミトコンドリア。人間ならメスですよね、女性ですよね。

宮田：遺伝という意味ででしょうか？ それは同じです。

中西：鳥もやっぱり、メスが持っているわけですか。

宮田：はい。

田中：ほかの方がなければ。

先ほども大野先生にうかがったことですが、お話の領域とはちょっと違った領域で恐縮なのですが、自己増殖自己触媒高分子というのは、存在し得るものでしょうか。

宮田：さっき、先生にそれを聞かれました。多分、私は現物をちゃんと知っているわけではないのですが、モデルとして、まず最初に鉱物が鋳型になって、それに合わせてアミノ酸が重合して、ペプチドになるわけです。それが最初だろうと。そういうモデルがありまして、そのあと、できたアミノ酸を使って、同じものを合成するという仕方に進化しただろうと考えているモデルがあります。

それは多分、現実にはポリペプチドが重合するというのを、何かのデータで知っていて、そういうモデルができたのだと私は思っています。

田中：私は生物のことはあまりよく存じ上げないのですが、ノイマンから始まった自己増殖オートマトン、自己増殖系というのは存在し得るのではないかと思っていたのです。

それにも、自己触媒という条件をつけたときに、これはまったく素人なのですが、このような高分子系というのは、理論的にかなりその構造が推定できないかと、かねがね思っているのです。そしてもしそれが推定できるとすると、それは基礎物理の大きな分野を形成するのではないかと。つまりそのようなものがあり得るということが見出されたとしますと、生物誕生のなかで、自己増殖自己触媒高分子というのは、大きな役割を演じ得るのではないかと、以前から思っておりましたものですから、そういうことをちょっとうかがったのです。

宮田：例えばそういう意味で言うと、さっきちょっと書きましたけど、RNA ワールドというものがありました。あれは、現存の RNA でもあるのですが、RNA から、自分のコピーをつくるということが知られていまして、それはある意味で自己増殖で、複製のときに、酵素を使わないのです。だから自己触媒的に増えているわけです。だから RNA を使って、何かそういうモデルをつくることは、可能なんじゃないかと思います。

田中：自己オートマトンの構造は、だんだん素子の数が少なくなるように、日本でもずいぶん研究がおこなわれたかと思うのですが、たびたび繰り返すことにはなりますが、自己触媒、自己増殖という二つの機能を持った、何か高分子の分子構造というものが、物理的にいろいろと研究できれば、非常に面白い研究ではないかと思っています。

坂東：だいぶ時間がきましたので、質問はみなさん、あると思いますけれども、これで終わりにさせていただきます。どうもありがとうございました。

私はイントロダクションのところで、10分使ってみんなに怒られておりますので、まとめはやりません。それでちょうど4時になりましたのでおしまいになります。どうもありがとうございました。

一言言っておきますと、今日は先生が「少数派から多数派へ」というのは、すごく意味深長な言葉やなと思っております。これについては、また別のところで議論したいと思っておりますが、今日はこれでおしまいにしたいと思います。どうもありがとうございました。